

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095154- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:51:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATORIA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARIO

11-95154

SOLICITUD DIVISIONAL

DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES ORALES SÓLIDAS DE UNA PIRIDO-  
PIRIMIDINONA.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 28 de julio de 2011

P2011/000141

29-08-2011  
de S...



No. 11-095154- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:51:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

## PATENTE PCT

## ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000141

## SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)Nombre: **NOVARTIS AG**Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

## IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

REPRESENTANTE  
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

## IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta  
TP 74.295INVENTOR (ES)  
(72)Nombre: 1) Daya VERMA; 2) Yue (Helen) TENG; 3) Rajinder SINGH;  
4) Dan THOMPSON.Dirección: 1), 2), 3) y 4), Novartis, One Health Plaza, East Hanover, NJ  
07936, Estados Unidos de America.Nacionalidad o Domicilio: 1) India; 2), 3) y 4) Estadounidense.

5

## PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/022335Fecha Enero 28, 2010Publicación Internacional No. WO 2010/088336Fecha Agosto 05, 2010

6

Título (54) **FORMULACIONES ORALES SÓLIDAS DE UNA PIRIDO-  
PIRIMIDINONA.**Clasificación Internacional (51) A61K 9/14; A61K 9/51; A61K 47/48; A61K 49/04;  
A61K 31/4184; A61K 31/4188; A61K 31/517; A61K 31/355; A61K 47/12; A61K 47/34.

## Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 29, 2009

(31) Número de  
Solicitud

61/148,160

9

Comprobante de pago No. 11-Fecha Julio de 2011



## ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. **VER EXP. 08-102.832.**



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **DECL. REGLA 4.17.**



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



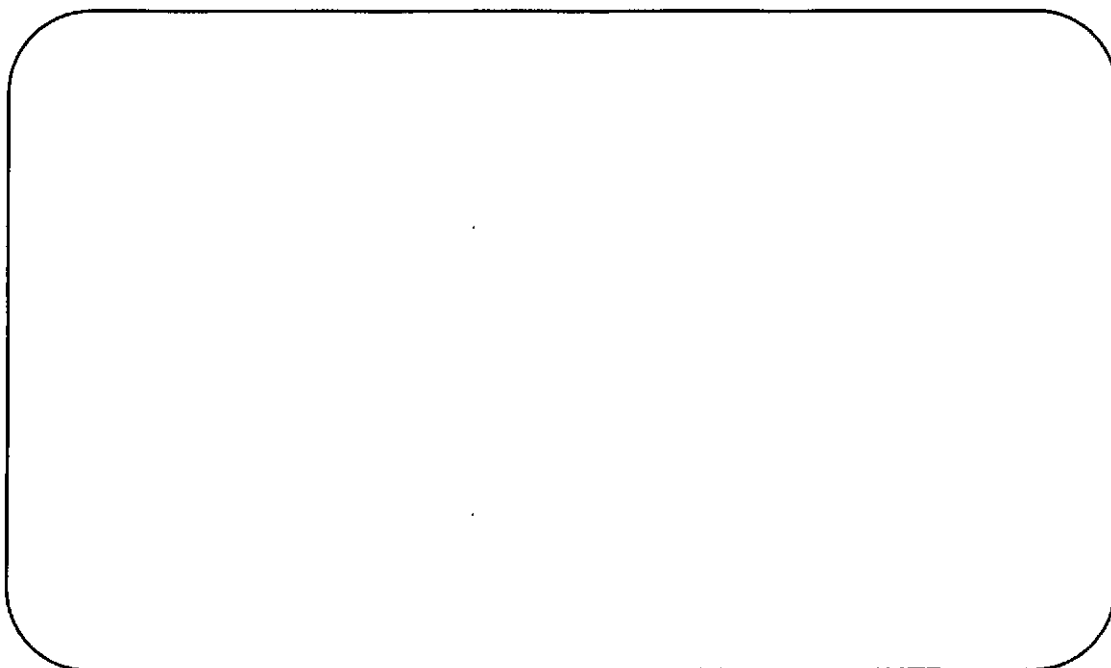
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

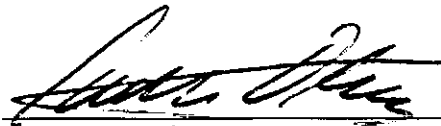


## FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



## RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0072514

Bogotá D.C., Julio 28 de 2011 - 16:19:28

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

### \*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 408382181 | 28/07/2011 | 4.695.000.00 |

### \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------|----------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00     | 571.000.00   |
|       |                         |                                            |                | \$571.000.00 |

SON: \*\*QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095154- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:51:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 28 de 2011 - 16:19:29

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

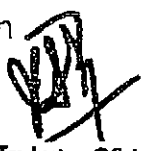
---

*Nota del traductor:*

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

*Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.*



Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

---

*Certificación:*

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"*

*Fecha: 12 de Septiembre de 2006.*

*Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.*

*Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.*

*Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.*

*Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.*

*E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346*



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

---

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte  
J. Ian Raisbeck  
Ana María Frieri  
Juan Guillermo Moure  
Natalia Castro

Zayde Chahin  
Jacqueline Chaparro  
José Luis Londoño  
Felipe Mendoza  
Simón Salinas

Of Counsel  
Guillermo Chahin  
Graciela Melo

## Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

El suscrito,  
NOVARTIS AG

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

  
Arthur Canonic

  
Pascal Traub

### Attestation

- 1 On this date, the 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

*M. Staehelin*

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public  
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),  
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5<sup>th</sup>, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by H. Fischer

3. in his/her function as Off. Verw.

4. and certified by the seal of the Verwaltung

Certified 22. Aug. 2005

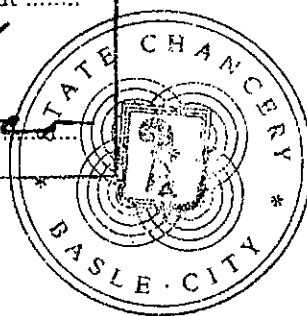
5. in Basel (Bâle) 6. on .....

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....

8. no. 2099/18384

9. Seal/stamp: 10. Signature: Fischer

Heidi Fischer



## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1          | <b>Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent</b><br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:<br>Name (LAST, First) | <b>In relation to this international application</b><br><br>NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following: |
| VIII-2-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from VERMA, Daya to NOVARTIS AG, dated 27 January 2010 (27.01.2010)                                                                    |
| VIII-2-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from TENG, Yue (Helen) to NOVARTIS AG, dated 27 January 2010 (27.01.2010)                                                              |
| VIII-2-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from SINGH, Rajinder to NOVARTIS AG, dated 27 January 2010 (27.01.2010)                                                                |
| VIII-2-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from THOMPSON, Dan to NOVARTIS AG, dated 27 January 2010 (27.01.2010)                                                                  |

A

PCT/US2010/022335

## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION )

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                            |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-1          | <b>Declaration: Entitlement to claim priority</b><br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii))<br>Name | <b>In relation to this international application</b><br><br>NOVARTIS AG<br>is entitled to claim priority of earlier application No. 61/148,160 by virtue of the following: |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from VERMA, Daya to NOVARTIS AG, dated 02 July 2009 (02.07.2009)                                                                                             |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from TENG, Yue (Helen) to NOVARTIS AG, dated 14 July 2009 (14.07.2009)                                                                                       |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from SINGH, Rajinder to NOVARTIS AG, dated 13 July 2009 (13.07.2009)                                                                                         |
| VIII-3-1(i)<br>v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | an assignment from THOMPSON, Dan to NOVARTIS AG, dated 13 July 2009 (13.07.2009)                                                                                           |

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
5 August 2010 (05.08.2010)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2010/088336 A1**

(51) International Patent Classification:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)  
A61K 9/51 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)  
A61K 47/48 (2006.01) A61K 31/355 (2006.01)  
A61K 49/04 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/022335

(22) International Filing Date:

28 January 2010 (28.01.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/148,160 29 January 2009 (29.01.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VERMA, Daya [IN/US]; Novartis, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936 (US). TENG, Yue (Helen) [US/US]; Novartis, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936 (US). SINGH, Rajinder [US/US]; Novartis, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936 (US). THOMPSON, Dan [US/US]; Novartis, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

(74) Agent: MULKEEN, Matthew; Novartis, Patent Department, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SOLID ORAL FORMULATIONS OF A PYRIDOPYRIMIDINONE

(57) Abstract: A solid oral dosage pharmaceutical formulation of (R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one or its salt; and a surfactant or an acid.

WO 2010/088336 A1

## SOLID ORAL FORMULATIONS OF A PYRIDOPYRIMIDINONE

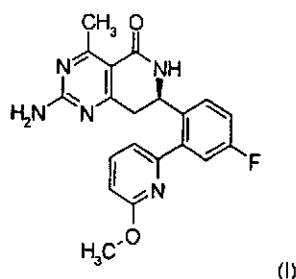
### BACKGROUND OF THE INVENTION

#### Field of the Invention

This invention relates to solid oral formulations of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one, as well as methods of treatment using the same.

#### Related Background Art

The compound (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one, has the formula (I):



and is described in US Patent Application Publication 2007/0123546, which discloses important pharmacological properties of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one, such as treating cancers and other disorders related to heat shock protein 90 (hsp 90).

### BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to oral formulations of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one. Preferred embodiments of the present invention are directed to capsule and tablet formulations of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one.

## BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a dissolution profile (in pH 2 dissolution medium) of the present invention (triangle data points) in comparison to a formulation (square data points) without a small particle form of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one, and without a surfactant or an acid.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one is a compound with a very low solubility. In an aqueous media with a pH above 3, (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one has very low solubility. Even at a lower pH of 1, the dissolution rate of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one is too slow. The present inventors have discovered that, when (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one is in the presence of a surfactant or an acid, the problems of a low solubility and a slow dissolution rate are overcome, resulting in (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one being soluble in aqueous solution and a dissolution rate that is unexpectedly faster and higher.

By increasing solubility and the dissolution rate, therefore, the dosage forms of the present invention may enhance the bioavailability of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one and lessen undesirable characteristics of administration of a poorly soluble active agent, such as the food effect, as well as increase patient compliance. The formulations of the present invention have also been found to be stable upon room temperature storage.

Small particle (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one is preferably present in a

micronized form or a nano form, having a median particle size of about 10 nm to about 40 microns. When present in a micronized form, effective median particle size ranges include about 0.5 to about 40 microns, about 0.5 to about 20 microns, about 0.5 to about 20 microns, preferably about 0.5 to about 5 microns, more preferably about 1 to about 4 microns. Micronization can be achieved by any known method, such as grinding and milling using standard equipment such as a fluid energy mill or a jet mill.

When present in a nano form, effective small particle ranges include about 5 to about 1000 nanometers, about 10 to about 100 nanometers, and about 10 to about 50 nanometers. Nano sized small particle forms can be formed by conventional means with conventional equipment, such as nanomills, including nanomills with beads or by spray drying the nano-sized active ingredient onto an excipient, such as microcrystalline cellulose. Nano-sized active ingredient could also be obtained by spray drying the active with solubilizing excipients, which could be a surfactant and or acidifier, or a solubility enhancing excipients which may be a polymer, lipidic excipient, oils.

The small particle and non-small particle forms of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one can be present in crystalline or amorphous form, or mixtures thereof. Salt forms of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one include HCl, tosic, methanesulfonic, benzenesulfonic, oxalic, ethanesulfonic, aspartic, maleic, and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to the nontoxic acid or alkaline earth metal salts of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one of the invention. These salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one, or by separately reacting the

base or acid functions with a suitable organic or inorganic acid or base, respectively. Representative salts include, but are not limited to, the following: acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, a bile salt, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, cyclopentanepropionate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemi-sulfate, heptanoate, hexanoate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylproionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, p-toluenesulfonate, and undecanoate. Also, the basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such agents as alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chloride, bromides, and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl, and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides, and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained.

Examples of acids that may be employed to form pharmaceutically acceptable acid addition salts include such inorganic acids as hydrochloric acid, sulfuric acid and phosphoric acid and such organic acids as oxalic acid, maleic acid, methanesulfonic acid, succinic acid and citric acid. Basic addition salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one, or separately by reacting carboxylic acid moieties with a suitable base such as the hydroxide, carbonate or bicarbonate of a pharmaceutically acceptable metal cation or with ammonia, or an organic primary, secondary or tertiary amine.

Pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, aluminum salts and the like, as well as nontoxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations, including, but not limited to ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. Other representative organic

amines useful for the formation of base addition salts include diethylaamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine, and the like.

The formulation according to the invention may contain pharmaceutically acceptable excipients commonly used in pharmaceutical formulations, particularly those for oral administration.

In a preferred embodiment according to the invention the formulation may be in the form of an oral solid dosage formulation comprising (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one or a salt thereof, and a surfactant, or an acid; or both a surfactant and an acid, with optionally one or more additional excipients. Examples of additional excipients include a disintegrant or super disintegrant, a filler, a glidant, or a lubricant. The (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one can be in small particle form

Surfactants suitable for the present invention include vitamin E TPGS, polysorbate 80, polysorbate 20, sodium lauryl sulfate, anionic surfactants of the alkyl sulfate type, for example sodium, potassium or magnesium n-dodecyl sulfate, n-tetradecyl sulfate, n-hexadecyl sulfate or n-octadecyl sulfate, of the alkyl ether sulfate type, for example sodium, potassium or magnesium n-dodecyloxyethyl sulfate, n-tetradecyloxyethyl sulfate, n-hexadecyloxyethyl sulfate or n-octadecyloxyethyl sulfate, or of the alkanesulfonate type, for example sodium, potassium or magnesium n-dodecanesulfonate, n-tetradecanesulfonate, n-hexadecanesulfonate or n-octadecanesulfonate, or non-ionic surfactants of the fatty acid polyhydroxy alcohol ester type, such as sorbitan monolaurate, monooleate, monostearate or monopalmitate, sorbitan tristearate or trioleate, polyoxyethylene adducts of fatty acid polyhydroxy alcohol esters, such as polyoxyethylene sorbitan monolaurate, monooleate, monostearate, monopalmitate, tristearate or trioleate, polyethylene glycol fatty acid esters, such as polyoxyethyl stearate, polyethylene glycol 400 stearate, polyethylene glycol 2000

stearate, especially ethylene oxide/propylene oxide block polymers of the PLURONICS (BWC) or SYNPERONIC (ICI) type.

Vitamin E TPGS (d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate) is normally a waxy substance at room temperature, which is difficult to process; however it can be made into a particulate form by freezing and then milling, which allows for direct blending of the vitamin E TPGS. A direct blending process is one that involves the dry processing of an excipient such as vitamin E TPGS and the active ingredient, in this case (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one. Dry processing means that the excipients are processed in a dry state and not melted, and moreover do not form a solid solution or solid dispersion. Vitamin E TPGS can be directly blended made by freezing and milling can be processed more easily, and can be present in the composition in amounts up to about 20%, about 25%, or about 35%, or about 40%, or less than 50% (w/w). Dry processed vitamin E TPGS is present in the present invention in a powdered or particulate form.

Surfactants for the present invention can be present in the formulation as about 0.5% to about 95%, about 1% to about 85%, and about 5% to about 75% (w/w) of the composition. In addition, compositions having about 5%, about 10%, about 15%, about 20%, about 25%, about 30%, about 35% and about 45% surfactant are envisioned.

Acids for use with the present invention include any pharmaceutically acceptable acid, including organic acids such as succinic acid, tartaric acid, citric acid, acetic acid, propionic acid, maleic acid, malic acid, phthalic acid, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, benzenesulfonic acid, lactic acid, butyric acid, hydroxymaleic acid, malonic acid, sorbic acid, glycolic acid, glucuronic acid, fumaric acid, mucic acid, gluconic acid, benzoic acid, oxalic acid, phenylacetic acid, salicylic acid, sulphanilic acid, aspartic acid, glutamic acid, edetic acid, stearic acid, palmitic acid, oleic acid, lauric acid, pantothenic acid, tannic acid, valeric acid or ascorbic acid, and a polymeric acid such as methacrylic acid copolymer, EUDRAGIT E PO, EUDRAGIT L100-55, EUDRAGIT L-30 D-55, EUDRAGIT FS 30

D, EUDRAGIT NE 30 D, EUDRAGIT L100, EUDRAGIT S100, a poly-amino acid (e.g., poly-glutamic acid, poly-aspartic acid and combinations thereof), poly-nucleic acids, poly-acrylic acid, poly-galacturonic acid, and poly-vinyl sulfate or an anionic amino acid, such as polymer poly-glutamic acid or poly-aspartic acid. For purposes of describing the present invention, organic acids are understood to include polymeric acids. Acids can also include inorganic acids such as hydrochloric acid, phosphoric acid, phosphonic acid, phosphinic acid, boronic acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, sulfamic acid, nitric acid, or sulfonic acid. The acid can be present as a buffer.

Acids for the present invention can be present in the formulation as about 2% to about 80%, about 2% to about 60%, and about 5% to about 40% (w/w) of the composition. In addition, compositions having about 10%, about 20%, about 25%, about 35%, about 40%, and about 45% acid are envisioned.

Disintegrants for use with the present invention can include traditional disintegrants, such as starch, alginic acid or amberlite resins; also included are super disintegrants, such as crospovidone, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, and soy polysaccharide. The term "super disintegrant" is a term well known in the art and denotes a disintegrant that is effective in lower concentrations in comparison to starch, generally at 2 to 4% w/w.

Glidants for use with the present invention include silicon dioxide, such as colloidal silicon dioxide (fumed silica) and talc.

An example of a lubricant that can be used with the present invention is magnesium stearate, stearic acid, talc, hydrogenated vegetable oil, glyceryl behenete, sodium stearyl fumarate, PEG 4000/6000, sodium lauryl sulphate, isoleucine, sodium benzoate, or fumed silica.

Fillers can be used with the present invention, such as talcum, silicon dioxide, for example synthetic amorphous anhydrous silicic acid of the SYLOID type (Grace), for

example SYLOID 244 FP, microcrystalline cellulose (MCC), for example of the AVICEL type (FMC Corp.), for example of the types AVICEL PH101, 102, 105, RC581 or RC 591, EMCOCEL type (Mendell Corp.) or ELCEMA type (Degussa); carbohydrates, such as sugars, sugar alcohols, starches or starch derivatives, for example sucrose, lactose, dextrose, saccharose, glucose, sorbitol, mannitol, xylitol, potato starch, maize starch, rice starch, wheat starch or amylopectin, tricalcium phosphate, calcium hydrogen phosphate, calcium sulfate, dibasic calcium phosphates, or magnesium trisilicate.

Suitable binders that can be used with the present invention include gelatin, tragacanth, agar, alginic acid, cellulose ethers, for example methylcellulose, carboxymethylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene glycols or ethylene oxide homopolymers, especially having a degree of polymerization of approximately from  $2.0 \times 10^3$  to  $1.0 \times 10^5$  and an approximate molecular weight of about from  $1.0 \times 10^5$  to  $5.0 \times 10^6$ , for example excipients known by the name POLYOX (Union Carbide), polyvinylpyrrolidone or povidones, especially having a mean molecular weight of approximately 1000 and a degree of polymerization of approximately from 500 to 2500, and also agar or gelatin.

The formulation of the present invention can be manufactured with a standard process, such as direct blending, direct compression, granulation, solvent granulation, wet granulation, fluid-bed granulation, (hot) melt granulation, dry granulation, roller compaction, slugging, freeze dried tableting, wet or dry aggregation, and extrusion and spheronization.

In one embodiment, the present invention is formulated as a capsule, such as hard gelatin capsule or a soft elastic capsule. Alternatively, the present invention is in the form of a tablet or a pill. In these solid oral formulations the amount of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one can be present in the ranges of 1-500 mg, 2.5-250 mg, or 2.5-100 mg, with preferred examples including 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, and 200 mg.

The solid oral formulations of the present invention can be administered to treat diseases related to the inhibition of hsp 90, including cancer and cancer tumors, such as breast, ovarian, prostate, chronic myelogenous leukemia (CML), melanoma, gastrointestinal stromal tumors (GISTs), master cell leukemia, testicular tumor, acute myelogenous leukemia, gastric tumor, lung, head, neck, glioblastoma, colon, thyroid, stomach, liver, multiple myeloma, renal, and lymphoma.

The exact dosage regimen of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one in the formulations of the present invention can be determined by one of skill in art upon consideration of the condition and requirements of the patient. For example, the present invention could be administered daily, every other day or weekly.

The following Examples illustrate the invention.

#### EXAMPLE 1

The below Table 1 illustrates capsules with 2.5 mg and 20 mg of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one.

Table 1

| Ingredient                                                                                                                                | 2.5/10 mg Active Agent (% w/w) | 20/50mg Active Agent (% w/w) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Micronized (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one (active agent) | 2.5                            | 20.0                         |
| Microcrystalline cellulose (AVICEL PH 101)                                                                                                | 60.3                           | 42.8                         |
| Vitamin E TPGS                                                                                                                            | 10.0                           | 10.0                         |
| Succinic acid                                                                                                                             | 20.0                           | 20.0                         |
| Crospovidone                                                                                                                              | 6.0                            | 6.0                          |
| Fumed silica AEROSIL                                                                                                                      | 0.4                            | 0.4                          |
| Mg Stearate                                                                                                                               | 0.8                            | 0.8                          |

|       |       |       |
|-------|-------|-------|
| Total | 100.0 | 100.0 |
|-------|-------|-------|

(R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one was micronized and screened through a #25 screen to a D average particle size of about 2 microns, with laser light diffraction yielding the following results: D(10) 0.78  $\mu\text{m}$ , D(50) 2.18  $\mu\text{m}$ , and D(90) 3.95  $\mu\text{m}$ . The micronized (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one was then screened and added to a mixing bin along with the succinic acid and part A (50%) of the microcrystalline cellulose. The contents in the mixing bin were mixed for 150 revolutions, screened through a #40 screen and combine with a screened (#40 screen) mixture of AEROSIL 200, crospovidone, and the remaining other part B (50%) of the microcrystalline cellulose. This combination was mixed for 250 revolutions and screened through a #40 screen, and then combine with a first frozen and then milled mixture of vitamin E TPGS (screen no. 0063 using a Fitz mill) and magnesium stearate that was passed through at #30 mesh, to form a final combination, which was then blended together for 150 revolutions and encapsulated in a hard gelatin capsule using an encapsulation machine.

## EXAMPLE 2

A 50 mg preparation of micronized (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one was prepared in accordance with Table 1 above and then assayed in reverse phase HPLC to determine the percentage of dissolved active agent. Gradient chromatographic conditions were used. Mobile phase A was 90% 0.01M ammonium phosphate in water, pH 6.3, buffered with phosphoric acid, and 10% acetonitrile. Mobile phase B was 100% acetonitrile. 10 micro liters of assay solution was injected. Run time was five minutes, column temperature was 40°C, and the detection wavelength was 268 nm. Results are shown in Figure 1 as the triangle-shaped data points. Within 10 minutes, more the 50% of the (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one was dissolved.

## EXAMPLE 3

A formulation based on Example 1 was administered in dogs. The AUC value (hour \* ng/mL) was 7420 for fasted dogs, with a T<sub>max</sub> of 1.8. This compared favorably to administration of a 0.5% methylcellulose suspension which had an AUC of 3760 and 2 T<sub>max</sub> for fasted dogs and 10400 AUC with a 4 T<sub>max</sub> for fed dogs.

## EXAMPLE 4

A formulation based on Example 1 was administered to human patients in 2.5 mg and 5 mg concentrations. No toxic effects from the formulation were observed. The dose showed a desirable linear correlation between plasma concentration and time. The peak plasma concentration occurred in 3 hours. The half time for elimination from the body (T<sub>1/2</sub>) was between 14.8 to 45.3 hours.

## COMPARATIVE EXAMPLE 1

Table 2

| Ingredient                                                                                                                     | 50 mg Active Agent (% w/w) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (R)-2-Amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one (active agent) | 20.0                       |
| Microcrystalline cellulose                                                                                                     | 72.5                       |
| Povidone (PVP K30)                                                                                                             | 3.2                        |
| Crospovidone                                                                                                                   | 3.2                        |
| Fumed silica AEROSIL                                                                                                           | 0.3                        |
| Mg Stearate                                                                                                                    | 0.8                        |
| Total                                                                                                                          | 100.0                      |

In accordance with the weight percentages of Table 2 above, (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one, microcrystalline cellulose, povidone, and crospovidone were blended together in a

mixer and then ground in a pestle mortar to insure uniformity. The magnesium stearate and AEROSIL were then added to the mixture and blended for ten minutes. A sample was then assayed in accordance with above Example 2. 50% of active was not dissolved until approximately 30 minutes after exposure in solution.

## CLAIMS

We claim:

1. A pharmaceutical formulation comprising

(a) (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and at least one

(b) a surfactant,

(c) or an acid,

wherein the pharmaceutical formulation is a solid oral dosage form, and the (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one or its salt can be in small particle form with a median particle size of about 10 nm to about 40 microns,

with the proviso that if the surfactant is vitamin E TPGS, it is processed by direct blending.

2. The pharmaceutical formulation of claim 1, wherein the surfactant is vitamin E TPGS, polysorbate 80, polysorbate 20, sodium lauryl sulfate, an alkyl sulfate anionic surfactant, sodium, potassium n-dodecyl sulfate magnesium n-dodecyl sulfate, n-tetradecyl sulfate, n-hexadecyl sulfate, n-octadecyl sulfate, an alkyl ether sulfate, sodium n-dodecyloxyethyl sulfate, potassium n-dodecyloxyethyl sulfate, magnesium n-dodecyloxyethyl sulfate, n-tetradecyloxyethyl sulfate, n-hexadecyloxyethyl sulfate, n-octadecyloxyethyl sulfate, an alkanesulfonate, sodium n-dodecanesulfonate, potassium n-dodecanesulfonate, magnesium n-dodecanesulfonate, n-tetradecanesulfonate, n-hexadecanesulfonate, n-octadecanesulfonate, a non-ionic fatty acid polyhydroxy alcohol ester surfactant, sorbitan monolaurate, sorbitan monooleate, sorbitan monostearate, sorbitan monopalmitate, sorbitan tristearate, sorbitan trioleate, a polyoxyethylene fatty acid, a polyhydroxy alcohol ester, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene sorbitan monostearate, polyoxyethylene sorbitan monopalmitate, polyoxyethylene sorbitan tristearate, polyoxyethylene sorbitan trioleate, a polyethylene glycol fatty acid ester, polyoxyethyl stearate, polyethylene glycol 400

stearate, polyethylene glycol 2000 stearate, an ethylene oxide block polymer, or a propylene oxide block polymer.

3. The pharmaceutical formulation of claim 2, wherein the surfactant is vitamin E TPGS, polysorbate 80 or sodium lauryl sulfate.
4. The composition of claim 3, wherein the surfactant is vitamin E TPGS.
5. The pharmaceutical formulation of claim 1, wherein the acid is an organic acid.
6. The pharmaceutical formulation of claim 5, wherein the organic acid is succinic acid, tartaric acid, citric acid, acetic acid, propionic acid, citric acid, maleic acid, malic acid, phthalic acid, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, benzenesulfonic acid, lactic acid, butyric acid, hydroxymaleic acid, malonic acid, sorbic acid, glycolic acid, glucuronic acid, fumaric acid, mucic acid, gluconic acid, benzoic acid, oxalic acid, phenylacetic acid, salicylic acid, sulphanilic acid, aspartic acid, glutamic acid, edetic acid, stearic acid, palmitic acid, oleic acid, lauric acid, pantothenic acid, tannic acid, valeric acid, ascorbic acid, a polymeric acid, methacrylic acid copolymer, poly-amino acid, poly-nucleic acids, poly-acrylic acid, poly-galacturonic acid, poly-vinyl sulfate, an anionic amino acid, a polymer poly-glutamic acid or a poly-aspartic acid.
7. The pharmaceutical formulation of claim 6, wherein the organic acid is succinic acid.
8. A pharmaceutical formulation comprising
  - (a) (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
  - (b) a surfactant and
  - (c) an acid,wherein the pharmaceutical formulation is a solid oral dosage form, and the (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-

d]pyrimidin-5-one or its salt can be in small particle form with a median particle size of about 10 nm to about 40 microns,  
with the proviso that if the surfactant is vitamin E TPGS, it is processed by direct blending.

9. The pharmaceutical formulation of claim 8, wherein the surfactant is vitamin E TPGS, polysorbate 80, polysorbate 20, sodium lauryl sulfate, an alkyl sulfate anionic surfactant, sodium, potassium n-dodecyl sulfate magnesium n-dodecyl sulfate, n-tetradecyl sulfate, n-hexadecyl sulfate, n-octadecyl sulfate, an alkyl ether sulfate, sodium n-dodecyloxyethyl sulfate, potassium n-dodecyloxyethyl sulfate, magnesium n-dodecyloxyethyl sulfate, n-tetradecyloxyethyl sulfate, n-hexadecyloxyethyl sulfate, n-octadecyloxyethyl sulfate, an alkanesulfonate, sodium n-dodecanesulfonate, potassium n-dodecanesulfonate, magnesium n-dodecanesulfonate, n-tetradecanesulfonate, n-hexadecanesulfonate, n-octadecanesulfonate, a non-ionic fatty acid polyhydroxy alcohol ester surfactant, sorbitan monolaurate, sorbitan monooleate, sorbitan monostearate, sorbitan monopalmitate, sorbitan tristearate, sorbitan trioleate, a polyoxyethylene fatty acid, a polyhydroxy alcohol ester, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene sorbitan monostearate, polyoxyethylene sorbitan monopalmitate, polyoxyethylene sorbitan tristearate, polyoxyethylene sorbitan trioleate, a polyethylene glycol fatty acid ester, polyoxyethyl stearate, polyethylene glycol 400 stearate, polyethylene glycol 2000 stearate, an ethylene oxide block polymer, or a propylene oxide block polymer.

10. The composition of claim 9, wherein the surfactant is vitamin E TPGS.

11. A pharmaceutical formulation of claim 10, wherein the surfactant is vitamin E TPGS and the median particle size of the small particle form of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one or its salt is about 10 nm to about 40 microns.

12. The pharmaceutical formulation of claim 11, wherein the median particle size of (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-4-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5-one or its salt is about 0.5 to about 40 microns and further comprising a super disintegrant.

13. The pharmaceutical formulation of claim 1 or 8, further comprising a disintegrant or super disintegrant.

14. A pharmaceutical formulation comprising

- (a) a micronized pharmaceutical agent,
- (b) vitamin E TPGS, and
- (c) an organic acid.

15. The pharmaceutical formulation of claim 14, wherein the organic acid is succinic acid.

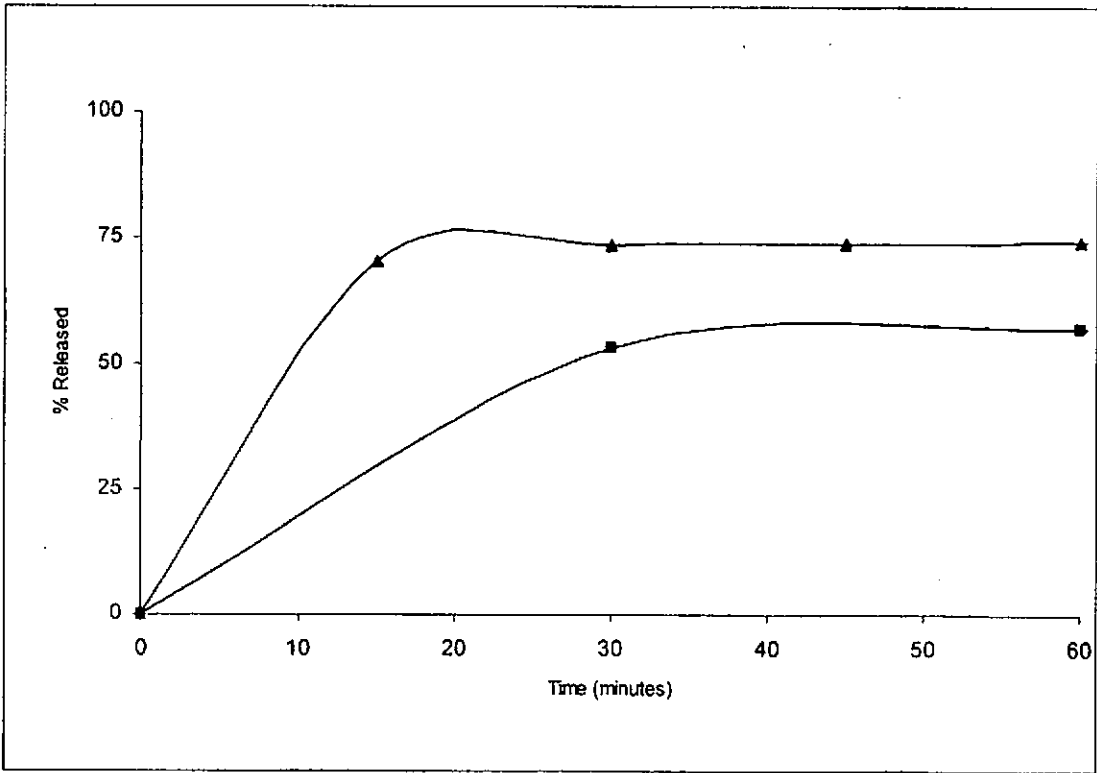


FIGURE 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/022335

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/14 A61K9/51 A61K47/48 A61K49/04 A61K31/4184  
A61K31/4188 A61K31/517 A61K31/355 A61K47/12 A61K47/34

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                  | Relevant to claim No. |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X        | EP 0 499 299 A2 (STERLING WINTHROP INC [US] NANOSYSTEMS LLC [US])<br>19 August 1992 (1992-08-19)<br>page 2, line 46 - line 55; claim 1<br>page 4, line 13 - line 47 | 1-15                  |
| X        | US 2006/068007 A1 (LI JINJIANG [US] ET AL)<br>30 March 2006 (2006-03-30)<br>paragraphs [0016] - [0018], [0056] - [0060]; claim 1                                    | 1-15                  |
| X        | US 2003/228358 A1 (PERLMAN MICHAEL E [US] ET AL). 11 December 2003 (2003-12-11)<br>paragraphs [0038] - [0044], [0046];<br>claims 1,3                                | 1-15                  |
|          | -/--                                                                                                                                                                |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2010

Date of mailing of the international search report

20/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giese, Hans-Hermann

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/022335

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2006/082500 A1 (PFIZER PROD INC [US];<br>BERCHIELLI ALFRED [US]; EISENHART ERIC<br>KARL [US]) 10 August 2006 (2006-08-10)<br>paragraphs [0044], [0062]; claim 8<br>-----                                                                                                                                                                                                           | 1-15                  |
| X         | WO 2007/056424 A2 (PENWEST PHARMACEUTICALS<br>CO [US]; ZENG HONGXIA [US]; MORONI ANTONIO<br>[US]) 18 May 2007 (2007-05-18)<br>paragraphs [0151], [0193], [0427]; claim<br>1; examples 19,20<br>-----                                                                                                                                                                                  | 1-15                  |
| A,P       | WO 2009/050228 A2 (NOVARTIS AG [CH];<br>SUTTON JAMES [US]; SENDZIK MARTIN [US];<br>WANG WEIBO [ ]) 23 April 2009 (2009-04-23)<br>paragraphs [0215] - [0218]<br>-----                                                                                                                                                                                                                  | 1-15                  |
| A,P       | WEMPE M F ET AL: "Inhibiting efflux with<br>novel non-ionic surfactants: Rational<br>design based on vitamin E TPGS"<br>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS,<br>ELSEVIER BV, NL LNKD-<br>DOI:10.1016/J.IJPHARM.2008.11.021,<br>vol. 370, no. 1-2,<br>31 March 2009 (2009-03-31), pages 93-102,<br>XP026001813<br>ISSN: 0378-5173<br>[retrieved on 2008-11-30]<br>abstract<br>----- | 1-15                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/022335

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date         |
|-------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| EP 0499299                                | A2                  | 19-08-1992                  | AT 195416 T 15-09-2000      |
|                                           |                     | AU 654836 B2 24-11-1994     |                             |
|                                           |                     | CA 2059432 A1 26-07-1992    |                             |
|                                           |                     | DE 69231345 D1 21-09-2000   |                             |
|                                           |                     | DE 69231345 T2 26-04-2001   |                             |
|                                           |                     | DK 0499299 T3 02-01-2001    |                             |
|                                           |                     | ES 2149164 T3 01-11-2000    |                             |
|                                           |                     | FI 920321 A 26-07-1992      |                             |
|                                           |                     | GR 3034759 T3 28-02-2001    |                             |
|                                           |                     | HU 62462 A2 28-05-1993      |                             |
|                                           |                     | IE 920217 A1 29-07-1992     |                             |
|                                           |                     | IL 100754 A 16-10-1996      |                             |
|                                           |                     | JP 3602546 B2 15-12-2004    |                             |
|                                           |                     | JP 4295420 A 20-10-1992     |                             |
|                                           |                     | NO 920334 A 27-07-1992      |                             |
|                                           |                     | NZ 241362 A 25-06-1993      |                             |
|                                           |                     | PT 499299 E 31-01-2001      |                             |
|                                           |                     | SG 55104 A1 21-12-1998      |                             |
|                                           |                     | RU 2066553 C1 20-09-1996    |                             |
|                                           |                     | US 5145684 A 08-09-1992     |                             |
| US 2006068007                             | A1                  | 30-03-2006                  | NONE                        |
| US 2003228358                             | A1                  | 11-12-2003                  | US 2008063708 A1 13-03-2008 |
| WO 2006082500                             | A1                  | 10-08-2006                  | AR 052104 A1 28-02-2007     |
|                                           |                     | CA 2601762 A1 10-08-2006    |                             |
|                                           |                     | EP 1845953 A1 24-10-2007    |                             |
|                                           |                     | JP 2006213713 A 17-08-2006  |                             |
|                                           |                     | US 2008145427 A1 19-06-2008 |                             |
| WO 2007056424                             | A2                  | 18-05-2007                  | NONE                        |
| WO 2009050228                             | A2                  | 23-04-2009                  | AU 2008313727 A1 23-04-2009 |

2

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional  
05 de Agosto de 2010 (05.08.2010)

(10) Número de Publicación Internacional  
PCT WO 2010/088336 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:  
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)  
A61K 9/51 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)  
A61K 47/48 (2006.01) A61K 31/355 (2006.01)  
A61K 49/04 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:  
PCT/US2010/022335

(22) Fecha de Presentación Internacional:  
28 de Enero de 2010 (28.01.2010)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad  
61/148,160 29 de Enero de 2009 (29.01.2009) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): VERMA, Daya [IN/US]; Novartis, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936 (US). TENG, Yue (Helen) [US/US]; Novartis, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936 (US). SINGH, Rajinder [US/US]; Novartis, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936 (US). THOMPSON, Dan [US/US]; Novartis, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936 (US).

(74) Agente : MULKEEN, Matthew; Novartis, Departamento de Patentes, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936 (US).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:

- con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))
- con respecto al derecho de la solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título : FORMULACIONES ORALES SÓLIDAS DE UNA PIRIDO-PIRIMIDINONA

(57) Resumen:

Una formulación farmacéutica de dosificación oral sólida de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona o su sal; y un tensoactivo o un ácido.

WO 2010/088336 A1

**FORMULACIONES ORALES SÓLIDAS DE UNA**  
**PIRIDO-PIRIMIDINONA**

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

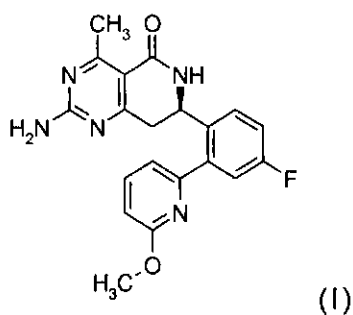
**5    Campo de la Invención**

Esta invención se refiere a formulaciones orales sólidas de (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona, así como a métodos para el tratamiento utilizando las mismas.

**10    Técnica Antecedente Relacionada**

El compuesto de (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona, tiene la fórmula (I):

15



y se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de los  
20    Estados Unidos de Norteamérica Número 2007/0123546, la cual da a  
conocer importantes propiedades farmacológicas de la (R)-2-amino-  
7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-  
pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona, tales como el tratamiento de cánceres  
y otros trastornos relacionados con la proteína de choque por calor  
25    90 (hsp 90).

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formulaciones orales de (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-  
5 6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona. Las modalidades preferidas de la presente invención se refieren a formulaciones en cápsulas y tabletas de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 La Figura 1 es un perfil de disolución (en un medio de disolución a un pH de 2) de la presente invención (puntos de datos con triángulos) en comparación con una formulación (puntos de datos en cuadrados) sin una forma de partículas pequeñas de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-  
15 6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona, y sin un tensoactivo o un ácido.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona es un compuesto con una solubilidad muy baja. En un medio acuoso con un pH arriba  
20 de 3, la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona tiene una solubilidad muy baja. Inclusive a un pH inferior a 1, la velocidad de disolución de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona es demasiado baja. Los  
25 presentes inventores han descubierto que, cuando la (R)-2-amino-7-

[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-  
[4,3-d]-pirimidin-5-ona está en la presencia de un tensoactivo o de  
un ácido, se superan los problemas de una baja solubilidad y una  
baja velocidad de disolución, dando como resultado que la (R)-2-  
5 amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-  
6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona sea soluble en solución acuosa, y  
una velocidad de disolución que es inesperadamente más rápida y  
más alta.

Mediante el aumento de la solubilidad y de la velocidad de  
10 disolución, por consiguiente, las formas de dosificación de la  
presente invención pueden mejorar la biodisponibilidad de la (R)-2-  
amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-  
6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona y disminuir las características  
indeseables de la administración de un agente activo pobremente  
15 soluble, tales como el efecto del alimento, así como aumentan el  
cumplimiento de los pacientes. También se ha encontrado que las  
formulaciones de la presente invención son estables cuando se  
almacenan a temperatura ambiente.

La (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-  
20 metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona de partículas  
pequeñas de preferencia está presente en una forma micronizada o  
en una nano-forma, que tiene un tamaño de partícula promedio de  
aproximadamente 10 nanómetros a aproximadamente 40 micras.  
Cuando está presente en una forma micronizada, los intervalos de  
25 tamaños de partículas promedio efectivos incluyen de

aproximadamente 0.5 a aproximadamente 40 micras, de  
aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 micras, de  
aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 micras, de preferencia  
de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 micras, más  
5 preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 micras.  
La micronización se puede lograr mediante cualquier método  
conocido, tal como molienda y molino utilizando equipo convencional,  
tal como un molino de energía de fluido o un molino de chorro.

Cuando está presente en una nano-forma, los intervalos de  
10 partículas pequeñas efectivos incluyen de aproximadamente 5 a  
aproximadamente 1000 nanómetros, de aproximadamente 10 a  
aproximadamente 100 nanómetros, y de aproximadamente 10 a  
aproximadamente 50 nanómetros. Las formas de partículas en nano-  
tamaños se pueden formar por medios convencionales con equipo  
15 convencional, tal como nano-molinos, incluyendo nano-molinos con  
esferas, o mediante secado por aspersión del ingrediente activo en  
nano-tamaños sobre un excipiente, tal como celulosa microcristalina.  
El ingrediente activo en nano-tamaños también se podría obtener  
mediante secado por aspersión de la sustancia activa con  
20 excipientes solubilizantes, los cuales podrían ser un tensoactivo y/o  
un acidificante, o un excipiente mejorador de la solubilidad, el cual  
puede ser un polímero, un excipiente lipídico, o aceites.

Las formas de partículas pequeñas y de partículas no  
pequeñas de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-  
25 4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona pueden estar

presentes en una forma cristalina o amorfa, o mezclas de las mismas. Las formas de sal de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona incluyen HCl, ácido tóxico, metan-sulfónico, bencen-sulfónico, oxálico, etan-sulfónico, aspártico, maleico, y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Como se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de los metales alcalinotérreos o de ácido no tóxicas de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona de la invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona, o mediante la reacción por separado de las funciones de base o de ácido con un ácido o base orgánicos o inorgánicos adecuados, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencen-sulfonato, una sal biliar, bisulfato, butirato, canforato, canfor-sulfonato, digluconato, ciclopentan-propionato, dodecil-sulfato, etan-sulfonato, gluco-heptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etan-sulfonato, lactato, maleato, metan-sulfonato, nicotinato, 2-naftalen-sulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluen-sulfonato, y undecanoato. También, los grupos que

contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; haluros de cadena  
5 larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo; haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esta manera, se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Los ejemplos de los ácidos que se pueden emplear para formar  
10 las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen los ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y los ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metan-sulfónico, ácido succínico, y ácido cítrico. Las sales de adición básicas se pueden preparar *in situ*  
15 durante el aislamiento y la purificación final de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona, o por separado mediante la reacción de las fracciones de ácido carboxílico con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal  
20 farmacéuticamente aceptable, o con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, y  
25 similares, así como los cationes no tóxicos de amonio, amonio

cuaternario, y amina, incluyendo, pero no limitándose a, amonio, tetrametil-amonio, tetraetil-amonio, metil-amina, dimetil-amina, trimetil-amina, trietil-amina, etil-amina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de  
5 adición de base incluyen dietil-amina, etilen-diamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares.

La formulación de acuerdo con la invención puede contener los excipientes farmacéuticamente aceptables comúnmente utilizados en las formulaciones farmacéuticas, en particular aquéllos para su  
10 administración oral.

En una modalidad preferida de acuerdo con la invención, la formulación puede estar en la forma de una formulación de dosificación sólida oral, la cual comprende la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-  
15 [4,3-d]-pirimidin-5-ona o una sal de la misma, y un tensoactivo, o un ácido; o tanto un tensoactivo como un ácido, opcionalmente con uno o más excipientes adicionales. Los ejemplos de los excipientes adicionales incluyen un desintegrante o un súper-desintegrante, un relleno, un derrapante, o un lubricante. La (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-  
20 (6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona puede estar en una forma de partículas pequeñas.

Los tensoactivos adecuados para la presente invención incluyen TPGS de vitamina E, polisorbato 80, polisorbato 20, lauril-sulfato de sodio, tensoactivos aniónicos del tipo de alquil-sulfato, por  
25 ejemplo n-dodecil-sulfato, n-tetradecil-sulfato, n-hexadecil-sulfato o

n-octadecil-sulfato de sodio, potasio o magnesio; del tipo de alquil-éter-sulfato, por ejemplo, n-dodeciloxi-etil-sulfato, n-tetradeciloxi-etil-sulfato, n-hexadeciloxi-etil-sulfato o n-octadeciloxi-etil-sulfato de sodio, potasio o magnesio; o del tipo de alcan-sulfonato, por ejemplo, n-dodecan-sulfonato, n-tetradecan-sulfonato, n-hexadecan-sulfonato o n-octadecan-sulfonato de sodio, potasio o magnesio; o tensoactivos no iónicos del tipo de polihidroxi-alcohol-éster de ácido graso, tales como monolaurato, mono-oleato, monoestearato o monopalmitato de sorbitán; triestearato o trioleato de sorbitán; aductos de polioxietileno de los polihidroxi-alcohol-ésteres de ácidos grasos, tales como monolaurato, mono-oleato, monoestearato, monopalmitato, triestearato o trioleato de sorbitán de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, tales como estearato de polioxietilo, estearato de polietilenglicol 400, estearato de polietilenglicol 2000, en especial polímeros de bloques de óxido de etileno / óxido de propileno del tipo PLURONICS (BWC) o SYNPERONIC (ICI).

El TPGS (succinato de polietilenglicol 1000 de d-alfa-tocoferilo) de vitamina E es normalmente una sustancia cerosa a temperatura ambiente, la cual es difícil de procesar; sin embargo, se puede hacer en una forma de partículas mediante congelación y luego molienda, lo cual permite mezclar directamente el TPGS de vitamina E. Un proceso de mezcla directa es uno que involucra el procesamiento en seco de un excipiente, tal como TPGS de vitamina E y el ingrediente activo, en este caso, la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-

il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona. El procesamiento en seco significa que los excipientes se procesan en un estado seco y no fundido, y más aún no forman una solución sólida o una dispersión sólida. El TPGS de vitamina E se puede  
5 mezclar directamente mediante congelación y molienda que se puede procesar más fácilmente, y puede estar presente en la composición en cantidades de hasta aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 25 por ciento, o aproximadamente el 35 por ciento, o aproximadamente el 40 por ciento, o menos del 50 por  
10 ciento (peso/peso). El TPGS de vitamina E procesado en seco está presente en la presente invención en una forma de polvo o de partículas.

Los tensoactivos para la presente invención pueden estar presentes en la formulación como de aproximadamente el 0.5 por  
15 ciento a aproximadamente el 95 por ciento, de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 85 por ciento, y de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 75 por ciento (peso/peso) de la composición. En adición, se prevén composiciones que tienen aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 10  
20 por ciento, aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 25 por ciento, aproximadamente el 30 por ciento, aproximadamente el 35 por ciento, y aproximadamente el 45 por ciento de tensoactivo.

Los ácidos para utilizarse con la presente invención incluyen  
25 cualquier ácido farmacéuticamente aceptable, incluyendo los ácidos

orgánicos, tales como ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido ftálico, ácido metan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido naftalen-sulfónico, ácido canforsulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido  
5 láctico, ácido butírico, ácido hidroxí-maleico, ácido malónico, ácido sórbico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido fumárico, ácido múcico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido fenil-acético, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido edético, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido  
10 oleico, ácido láurico, ácido pantoténico, ácido tánico, ácido valérico, o ácido ascórbico, y un ácido polimérico, tal como copolímero de ácido metacrílico, EUDRAGIT E PO, EUDRAGIT L100-55, EUDRAGIT L-30 D-55, EUDRAGIT FS 30 D, EUDRAGIT NE 30 D, EUDRAGIT L100, EUDRAGIT S100, un poli-aminoácido (por ejemplo, poli-ácido  
15 glutámico, poli- ácido aspártico, y combinaciones de los mismos), poli-ácidos nucleicos, poli-ácido acrílico, poli-ácido galacturónico, y poli-sulfato de vinilo, o un aminoácido aniónico, tal como polímero de poli-ácido glutámico o de poli-ácido aspártico. Para los propósitos de describir la presente invención, se entiende que los ácidos orgánicos  
20 incluyen a los ácidos poliméricos. Los ácidos también pueden incluir a los ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido fosfónico, fosfínico, ácido borónico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, o ácido sulfónico. El ácido puede estar presente como un regulador.

25 Los ácidos para la presente invención pueden estar presentes

en la formulación como de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 80 por ciento, de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento, y de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento (peso/peso) de la composición. En adición, se prevén composiciones que tienen  
5 aproximadamente el 10 por ciento, aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 25 por ciento, aproximadamente el 35 por ciento, aproximadamente el 40 por ciento, y aproximadamente el 45 por ciento de ácido.

10 Los desintegrantes para utilizarse con la presente invención pueden incluir a los desintegrantes tradicionales, tales como almidón, ácido algínico, o resinas de amberlite; también se incluyen súper-desintegrantes, tales como crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, y polisacárido de soya. El término  
15 "súper-desintegrante" es un término bien conocido en la materia, y denota un desintegrante que es efectivo en concentraciones más bajas en comparación con el almidón, en términos generales en el 2 al 4 por ciento en peso/peso.

Los derrapantes para utilizarse con la presente invención  
20 incluyen dióxido de silicio, tal como dióxido de silicio coloidal (sílice vaporizada), y talco.

Un ejemplo de un lubricante que se puede utilizar con la presente invención es estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, aceite vegetal hidrogenado, behenato de glicerilo, estearil-fumarato  
25 de sodio, PEG 4000/6000, lauril-sulfato de sodio, isoleucina,

benzoato de sodio, o sílice vaporizada.

Se pueden utilizar rellenos con la presente invención, tales como talco, dióxido de silicio, por ejemplo, ácido silícico anhidro amorfo sintético del tipo SYLOID (Grace), por ejemplo SYLOID 244  
5 FP, celulosa microcristalina (MCC), por ejemplo del tipo AVICEL (FMC Corp.), por ejemplo de los tipos AVICEL PH101, 102, 105, RC581 o RC 591, del tipo EMCOCEL (Mendell Corp.) o del tipo ELCEMA (Degussa); carbohidratos, tales como azúcares, alcoholes de azúcar, almidones o derivados de almidón, por ejemplo sacarosa,  
10 lactosa, dextrosa, sacarosa, glucosa, sorbitol, manitol, xilitol, almidón de papa, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de trigo o amilopectina, tri-fosfato de calcio, fosfato ácido de calcio, sulfato de calcio, fosfatos de calcio dibásicos, o tri-silicato de magnesio.

15 Los aglutinantes adecuados que se pueden utilizar con la presente invención incluyen gelatina, tragacanto, agar, ácido algínico, éteres de celulosa, por ejemplo metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa, o hidroxipropil-metil-celulosa, polietilenglicoles, u homopolímeros de óxido de etileno, en especial con un grado de  
20 polimerización de aproximadamente  $2.0 \times 10^3$  a  $1.0 \times 10^5$ , y con un peso molecular aproximado de aproximadamente  $1.0 \times 10^5$  a  $5.0 \times 10^6$ , por ejemplo, los excipientes conocidos por el nombre de POLIOX (Union Carbide), polivinil-pirrolidona, o povidonas, en especial con un peso molecular promedio de aproximadamente  
25 1,000, y con un grado de polimerización de aproximadamente 500 a

2,500, y también agar o gelatina.

La formulación de la presente invención se puede elaborar mediante un proceso convencional, tal como mezcla directa, compresión directa, granulación, granulación con solvente, 5 granulación húmeda, granulación en lecho fluido, granulación de fusión (caliente), granulación seca, compactación con rodillos, formación de pasta, formación de tabletas secadas por congelación, acumulación húmeda o seca, y extrusión y esferonización.

En una modalidad, la presente invención se formula como una 10 cápsula, tal como una cápsula de gelatina dura o como una cápsula elástica blanda. De una manera alternativa, la presente invención está en la forma de una tableta o una píldora. En estas formulaciones orales sólidas, la cantidad de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido- 15 [4,3-d]-pirimidin-5-ona que puede estar presente está en el intervalo de 1 a 500 miligramos, de 2.5 a 250 miligramos, o de 2.5 a 100 miligramos, incluyendo los ejemplos preferidos 1 miligramo, 2.5 miligramos, 5 miligramos, 10 miligramos, 20 miligramos, 25 miligramos, 50 miligramos, 100 miligramos, y 200 miligramos.

20 Las formulaciones orales sólidas de la presente invención se pueden administrar para tratar enfermedades relacionadas con la inhibición de hsp 90, incluyendo cáncer y tumores de cáncer, tales como de mama, de ovario, de próstata, leucemia mielógena crónica (CML), melanoma, tumores estromales gastrointestinales (GISTs), 25 leucemia mastocítica, tumor testicular, leucemia mielógena aguda,

tumor gástrico, de pulmón, cabeza, cuello, glioblastoma, colon, tiroides, estómago, hígado, mieloma múltiple, renal, y linfoma.

El régimen de dosificación exacto de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-  
5 [4,3-d]-pirimidin-5-ona en las formulaciones de la presente invención puede ser determinado por un experto en este campo después de una consideración de la condición y de los requerimientos del paciente. Por ejemplo, la presente invención se podría administrar diariamente, cada tercer día, o semanalmente.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

**EJEMPLO 1**

La siguiente Tabla 1 ilustra cápsulas con 2.5 miligramos y 20 miligramos de (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona.

15

**Tabla 1**

20

25

| Ingrediente                                                                                                                                   | 2.5/10 mg de<br>Agente Activo<br>(% peso/peso) | 20/50 mg de<br>Agente Activo<br>(% peso/peso) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona<br>micronizada (agente activo) | 2.5                                            | 20.0                                          |

20

5

10

15

| Ingrediente |                                             | 2.5/10 mg de<br>Agente Activo<br>(% peso/peso) | 20/50 mg de<br>Agente Activo<br>(% peso/peso) |
|-------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 5           | Celulosa microcristalina<br>(AVICEL PH 101) | 60.3                                           | 42.8                                          |
|             | TPGS de Vitamina E                          | 10.0                                           | 10.0                                          |
| 10          | Ácido succínico                             | 20.0                                           | 20.0                                          |
|             | Crospovidona                                | 6.0                                            | 6.0                                           |
|             | Sílice vaporizada<br>AEROSIL                | 0.4                                            | 0.4                                           |
| 15          | Estearato de Mg                             | 0.8                                            | 0.8                                           |
|             | Total                                       | 100.0                                          | 100.0                                         |

La (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona se micronizó y se tamizó a través de una malla #25 hasta un tamaño de partícula promedio D de aproximadamente 2 micras, proporcionando la difracción de luz de láser los siguientes resultados: D(10) 0.78 micras, D(50) 2.18 micras, y D(90) 3.95 micras. La (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona micronizada se tamizó entonces y se agregó a

una bandeja de mezcla junto con el ácido succínico y la parte A (50 por ciento) de la celulosa microcristalina. El contenido de la bandeja de mezcla se mezcló por 150 revoluciones, se tamizó a través de una malla #40, y se combinó con una mezcla tamizada (malla #40) de  
5 AEROSIL 200, crospovidona, y la otra parte B restante (50 por ciento) de la celulosa microcristalina. Esta combinación se mezcló por 250 revoluciones, y se tamizó a través de una malla #40, y entonces se combinó con una mezcla primeramente congelada y luego molida de TPGS de vitamina E (malla número 0063 utilizando  
10 un molino Fitz), y estearato de magnesio, que se pasó a través de una malla #30, para formar una combinación final, la cual entonces se mezcló toda junta por 150 revoluciones, y se encapsuló en una cápsula de gelatina dura utilizando una máquina de encapsulación.

15

## EJEMPLO 2

Una preparación de 50 miligramos de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona micronizada, se preparó de acuerdo con la Tabla 1 anterior, y entonces se ensayó mediante HPLC en fase  
20 inversa, para determinar el porcentaje de agente activo disuelto. Se emplearon condiciones cromatográficas en gradiente. La fase móvil A fue del 90 por ciento de fosfato de amonio 0.01M en agua, pH de 6.3, regulado con ácido fosfórico, y el 10 por ciento de acetonitrilo. La fase móvil B fue del 100 por ciento de acetonitrilo. Se inyectaron 10  
25 microlitros de la solución de ensayo. El tiempo de ejecución fue de

cinco minutos, la temperatura de la columna fue de 40°C, y la longitud de onda de detección fue de 268 nanómetros. Los resultados se muestran en la Figura 1 como los puntos de datos en forma de triángulo. Dentro de 10 minutos, se disolvió más del 50 por ciento de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona.

### EJEMPLO 3

Se administró una formulación basada en el Ejemplo 1 a perros. El valor de AUC (hora \* nanogramos/mililitro) fue de 7,420 para los perros en ayunas, con un Tmax de 1.8. Esto se comparó favorablemente con la administración de una suspensión de metilcelulosa al 0.5 por ciento, la cual tuvo una AUC de 3,760 y 2 Tmax para los perros en ayunas, y una AUC de 10,400 con un 4 Tmax para los perros alimentados.

### EJEMPLO 4

Se administró una formulación basada en el Ejemplo 1 a pacientes humanos en concentraciones de 2.5 miligramos y 5 miligramos. No se observaron efectos tóxicos a partir de la formulación. La dosis mostró una correlación lineal deseable entre la concentración en plasma y el tiempo. La concentración en plasma pico se presentó en 3 horas. El tiempo medio para la eliminación del cuerpo (T1/2) fue de entre 14.8 y 45.3 horas.

EJEMPLO COMPARATIVO 1

Tabla 2

5

10

15

20

| Ingrediente                                                                                                                    | 50 mg de Agente Activo<br>(% peso/peso) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona (agente activo) | 20.0                                    |
| Celulosa microcristalina                                                                                                       | 72.5                                    |
| Povidona (PVP K30)                                                                                                             | 3.2                                     |
| Crospovidona                                                                                                                   | 3.2                                     |
| Sílice vaporizada<br>AEROSIL                                                                                                   | 0.3                                     |
| Estearato de Mg                                                                                                                | 0.8                                     |
| Total                                                                                                                          | 100.0                                   |

De acuerdo con los porcentajes en peso de la Tabla 2 anterior, se mezclaron entre sí la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona, la celulosa microcristalina, la povidona, y la Crospovidona en una mezcladora, y entonces se molieron en un mortero y pistilo para

asegurar la uniformidad. Entonces se agregaron a la mezcla el  
estearato de magnesio y el AEROSIL, y se mezclaron durante diez  
minutos. Entonces se ensayó una muestra de acuerdo con el Ejemplo  
2 anterior. El 50 por ciento del agente activo no se disolvió sino  
5 hasta aproximadamente 30 minutos después de la exposición en  
solución.

10

15

20

25

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica, la cual comprende:

- (a) (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-  
5 fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona o una sal  
farmacéuticamente aceptable de la misma; y cuando menos uno de:  
(b) un tensoactivo,  
(c) o un ácido,

en donde la formulación farmacéutica es una forma de  
10 dosificación oral sólida, y la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-  
piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona  
o su sal puede estar en una forma de partículas pequeñas, con un  
tamaño de partícula promedio de aproximadamente 10 nanómetros a  
aproximadamente 40 micras,

15 con la condición de que, si el tensoactivo es TPGS de  
vitamina E, éste se procesa mediante mezcla directa.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en  
donde el tensoactivo es TPGS de vitamina E, polisorbato 80,  
polisorbato 20, lauril-sulfato de sodio; un tensoactivo aniónico de  
20 alquil-sulfato, n-dodecil-sulfato de sodio, n-tetradecil-sulfato de  
sodio, n-hexadecil-sulfato de sodio, n-octadecil-sulfato de sodio, n-  
dodecil-sulfato de potasio, n-tetradecil-sulfato de potasio, n-  
hexadecil-sulfato de potasio, n-octadecil-sulfato de potasio, n-  
dodecil-sulfato de magnesio, n-tetradecil-sulfato de magnesio, n-  
25 hexadecil-sulfato de magnesio, n-octadecil-sulfato de magnesio; un

alquil-éter-sulfato, n-dodeciloxi-etil-sulfato de sodio, n-tetradeciloxi-etil-sulfato de sodio, n-hexadeciloxi-etil-sulfato de sodio, n-octadeciloxi-etil-sulfato de sodio, n-dodeciloxi-etil-sulfato de potasio, n-tetradeciloxi-etil-sulfato de potasio, n-hexadeciloxi-etil-sulfato de potasio, n-octadeciloxi-etil-sulfato de potasio, n-dodeciloxi-etil-sulfato de magnesio, n-tetradeciloxi-etil-sulfato de magnesio, n-hexadeciloxi-etil-sulfato de magnesio, n-octadeciloxi-etil-sulfato de potasio magnesio; un alcan-sulfonato, n-dodecan-sulfonato de sodio, n-tetradecan-sulfonato de sodio, n-hexadecan-sulfonato de sodio, n-octadecan-sulfonato de sodio, n-dodecan-sulfonato de potasio, n-tetradecan-sulfonato de potasio, n-hexadecan-sulfonato de potasio, n-octadecan-sulfonato de potasio, n-dodecan-sulfonato de magnesio, n-tetradecan-sulfonato de magnesio, n-hexadecan-sulfonato de magnesio, n-octadecan-sulfonato de magnesio, un tensoactivo no iónico de polihidroxi-alcohol-éster de ácido graso, monolaurato de sorbitán, mono-oleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, triestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, un ácido graso de polioxietileno, un poli-hidroxi-alcohol-éster, monolaurato de sorbitán de polioxietileno, mono-oleato de sorbitán de polioxietileno, monoestearato de sorbitán de polioxietileno, monopalmitato de sorbitán de polioxietileno, triestearato de sorbitán de polioxietileno, trioleato de sorbitán de polioxietileno, un éster de ácido graso de polietilenglicol, estearato de polioxietilo, estearato de polietilenglicol 400, estearato de polietilenglicol 2000, un polímero de bloques de óxido de etileno, o

un polímero de bloques de óxido de propileno.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el tensoactivo es TPGS de vitamina E, polisorbato 80, ó lauril-sulfato de sodio.

5 4. La composición de la reivindicación 3, en donde el tensoactivo es TPGS de vitamina E.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el ácido es un ácido orgánico.

6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en  
10 donde el ácido orgánico es ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico, ácido ftálico, ácido metan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido naftalen-sulfónico, ácido canforsulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido láctico, ácido butírico, ácido hidroxí-maleico,  
15 ácido malónico, ácido sórbico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido fumárico, ácido mícico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido fenil-acético, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido edético, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido láurico, ácido pantoténico, ácido  
20 tánico, ácido valérico, ácido ascórbico, un ácido polimérico, copolímero de ácido metacrílico, poli-aminoácido, poli-ácidos nucleicos, poli-ácido acrílico, poli-ácido galacturónico, poli-sulfato de vinilo, un aminoácido aniónico, un polímero de poli-ácido glutámico o un poli-ácido aspártico.

25 7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en

donde el ácido orgánico es ácido succínico.

8. Una formulación farmacéutica, la cual comprende:

- (a) (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-  
fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona o una sal  
5 farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (b) un tensoactivo, y
- (c) un ácido,

en donde la formulación farmacéutica es una forma de  
dosificación oral sólida, y la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-  
10 piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona  
o su sal puede estar en una forma de partículas pequeñas, con un  
tamaño de partícula promedio de aproximadamente 10 nanómetros a  
aproximadamente 40 micras,

con la condición de que, si el tensoactivo es TPGS de  
15 vitamina E, éste se procesa mediante mezcla directa.

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en  
donde el tensoactivo es TPGS de vitamina E, polisorbato 80,  
polisorbato 20, lauril-sulfato de sodio; un tensoactivo aniónico de  
alquil-sulfato, n-dodecil-sulfato de sodio, n-tetradecil-sulfato de  
20 sodio, n-hexadecil-sulfato de sodio, n-octadecil-sulfato de sodio, n-  
dodecil-sulfato de potasio, n-tetradecil-sulfato de potasio, n-  
hexadecil-sulfato de potasio, n-octadecil-sulfato de potasio, n-  
dodecil-sulfato de magnesio, n-tetradecil-sulfato de magnesio, n-  
hexadecil-sulfato de magnesio, n-octadecil-sulfato de magnesio; un  
25 alquil-éter-sulfato, n-dodeciloxi-etil-sulfato de sodio, n-tetradeciloxi-

etil-sulfato de sodio, n-hexadeciloxi-etil-sulfato de sodio, n-octadeciloxi-etil-sulfato de sodio, n-dodeciloxi-etil-sulfato de potasio, n-tetradeciloxi-etil-sulfato de potasio, n-hexadeciloxi-etil-sulfato de potasio, n-octadeciloxi-etil-sulfato de potasio, n-dodeciloxi-etil-sulfato de magnesio, n-tetradeciloxi-etil-sulfato de magnesio, n-hexadeciloxi-etil-sulfato de magnesio, n-octadeciloxi-etil-sulfato de potasio magnesio; un alcan-sulfonato, n-dodecan-sulfonato de sodio, n-tetradecan-sulfonato de sodio, n-hexadecan-sulfonato de sodio, n-octadecan-sulfonato de sodio, n-dodecan-sulfonato de potasio, n-tetradecan-sulfonato de potasio, n-hexadecan-sulfonato de potasio, n-octadecan-sulfonato de potasio, n-dodecan-sulfonato de magnesio, n-tetradecan-sulfonato de magnesio, n-hexadecan-sulfonato de magnesio, n-octadecan-sulfonato de magnesio, un tensoactivo no iónico de polihidroxi-alcohol-éster de ácido graso, monolaurato de sorbitán, mono-oleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, triestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, un ácido graso de polioxietileno, un poli-hidroxi-alcohol-éster, monolaurato de sorbitán de polioxietileno, mono-oleato de sorbitán de polioxietileno, monoestearato de sorbitán de polioxietileno, monopalmitato de sorbitán de polioxietileno, triestearato de sorbitán de polioxietileno, trioleato de sorbitán de polioxietileno, un éster de ácido graso de polietilenglicol, estearato de polioxietilo, estearato de polietilenglicol 400, estearato de polietilenglicol 2000, un polímero de bloques de óxido de etileno, o un polímero de bloques de óxido de propileno.

10. La composición de la reivindicación 9, en donde el tensoactivo es TPGS de vitamina E.

11. Una formulación farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el tensoactivo es TPGS de vitamina E, y el tamaño de partícula promedio de la forma de partículas pequeñas de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona o su sal es de aproximadamente 10 nanómetros a aproximadamente 40 micras.

12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 11, en donde el tamaño de partícula promedio de la (R)-2-amino-7-[4-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-5-ona o su sal es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 40 micras, y la cual además comprende un súper-desintegrante.

13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 u 8, la cual además comprende un desintegrante o un súper-desintegrante.

14. Una formulación farmacéutica, la cual comprende:

- (a) un agente farmacéutico micronizado,
- (b) TPGS de vitamina E, y
- (c) un ácido orgánico.

15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en donde el ácido orgánico es ácido succínico.

34

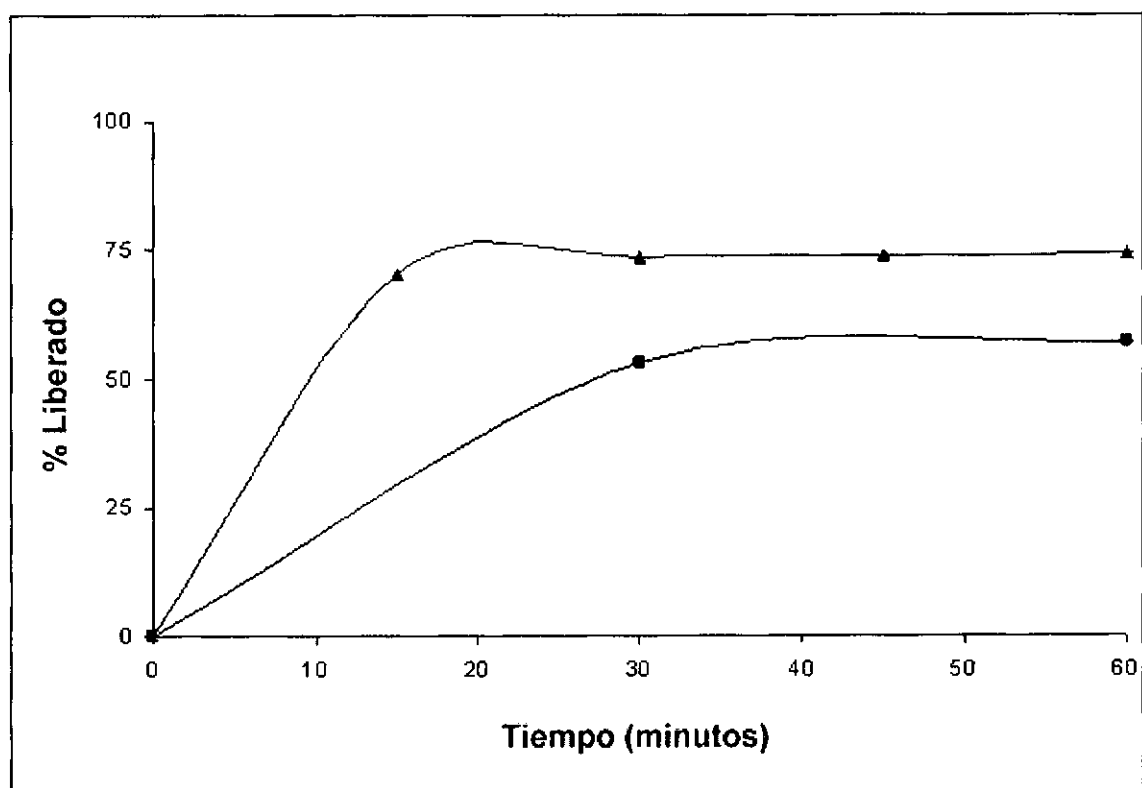


FIG. 1

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                       |                                                                                                  |                                                         |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>53464-WO-PCT | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2010/022335    | International filing date (day/month/year)<br>28/01/2010                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>29/01/2009 |
| Applicant<br><br>NOVARTIS AG                          |                                                                                                  |                                                         |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention  
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/022335

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. A61K9/14 A61K9/51 A61K47/48 A61K49/04 A61K31/4184  
A61K31/4188 A61K31/517 A61K31/355 A61K47/12 A61K47/34

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | EP 0 499 299 A2 (STERLING WINTHROP INC [US] NANOSYSTEMS LLC [US])<br>19 August 1992 (1992-08-19)<br>page 2, line 46 - line 55; claim 1<br>page 4, line 13 - line 47 | 1-15                  |
| X         | US 2006/068007 A1 (LI JINJIANG [US] ET AL)<br>30 March 2006 (2006-03-30)<br>paragraphs [0016] - [0018], [0056] - [0060]; claim 1                                    | 1-15                  |
| X         | US 2003/228358 A1 (PERLMAN MICHAEL E [US] ET AL) 11 December 2003 (2003-12-11)<br>paragraphs [0038] - [0044], [0046];<br>claims 1,3                                 | 1-15                  |
|           | -----<br>-/--                                                                                                                                                       |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2010

Date of mailing of the international search report

20/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giese, Hans-Hermann

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/022335

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
| X                                                    | WO 2006/082500 A1 (PFIZER PROD INC [US];<br>BERCHIELLI ALFRED [US]; EISENHART ERIC<br>KARL [US]) 10 August 2006 (2006-08-10)<br>paragraphs [0044], [0062]; claim 8<br>-----                                                                                                                                                                                                           | 1-15                  |
| X                                                    | WO 2007/056424 A2 (PENWEST PHARMACEUTICALS<br>CO [US]; ZENG HONGXIA [US]; MORONI ANTONIO<br>[US]) 18 May 2007 (2007-05-18)<br>paragraphs [0151], [0193], [0427]; claim<br>1; examples 19,20<br>-----                                                                                                                                                                                  | 1-15                  |
| A,P                                                  | WO 2009/050228 A2 (NOVARTIS AG [CH];<br>SUTTON JAMES [US]; SENDZIK MARTIN [US];<br>WANG WEIBO [ ]) 23 April 2009 (2009-04-23)<br>paragraphs [0215] - [0218]<br>-----                                                                                                                                                                                                                  | 1-15                  |
| A,P                                                  | WEMPE M F ET AL: "Inhibiting efflux with<br>novel non-ionic surfactants: Rational<br>design based on vitamin E TPGS"<br>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS,<br>ELSEVIER BV, NL LNKD-<br>DOI:10.1016/J.IJPHARM.2008.11.021,<br>vol. 370, no. 1-2,<br>31 March 2009 (2009-03-31), pages 93-102,<br>XP026001813<br>ISSN: 0378-5173<br>[retrieved on 2008-11-30]<br>abstract<br>----- | 1-15                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/022335

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0499299                                | A2 | 19-08-1992          | AT 195416 T                | 15-09-2000          |
|                                           |    |                     | AU 654836 B2               | 24-11-1994          |
|                                           |    |                     | CA 2059432 A1              | 26-07-1992          |
|                                           |    |                     | DE 69231345 D1             | 21-09-2000          |
|                                           |    |                     | DE 69231345 T2             | 26-04-2001          |
|                                           |    |                     | DK 0499299 T3              | 02-01-2001          |
|                                           |    |                     | ES 2149164 T3              | 01-11-2000          |
|                                           |    |                     | FI 920321 A                | 26-07-1992          |
|                                           |    |                     | GR 3034759 T3              | 28-02-2001          |
|                                           |    |                     | HU 62462 A2                | 28-05-1993          |
|                                           |    |                     | IE 920217 A1               | 29-07-1992          |
|                                           |    |                     | IL 100754 A                | 16-10-1996          |
|                                           |    |                     | JP 3602546 B2              | 15-12-2004          |
|                                           |    |                     | JP 4295420 A               | 20-10-1992          |
|                                           |    |                     | NO 920334 A                | 27-07-1992          |
|                                           |    |                     | NZ 241362 A                | 25-06-1993          |
|                                           |    |                     | PT 499299 E                | 31-01-2001          |
|                                           |    |                     | SG 55104 A1                | 21-12-1998          |
|                                           |    |                     | RU 2066553 C1              | 20-09-1996          |
|                                           |    |                     | US 5145684 A               | 08-09-1992          |
| US 2006068007                             | A1 | 30-03-2006          | NONE                       |                     |
| US 2003228358                             | A1 | 11-12-2003          | US 2008063708 A1           | 13-03-2008          |
| WO 2006082500                             | A1 | 10-08-2006          | AR 052104 A1               | 28-02-2007          |
|                                           |    |                     | CA 2601762 A1              | 10-08-2006          |
|                                           |    |                     | EP 1845953 A1              | 24-10-2007          |
|                                           |    |                     | JP 2006213713 A            | 17-08-2006          |
|                                           |    |                     | US 2008145427 A1           | 19-06-2008          |
| WO 2007056424                             | A2 | 18-05-2007          | NONE                       |                     |
| WO 2009050228                             | A2 | 23-04-2009          | AU 2008313727 A1           | 23-04-2009          |



No. 11-095154-00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:51:13  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 36

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 095154         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2010/022335 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 29/08/2011        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>15074</b>      |

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (C)

**23 SET. 2011**

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_  
adpa11